Aus der chirurgischen Klinik zu Heidelberg.
(Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. F. Voelcker.)

UEBER HEILUNG SCHEINBAR INOPERABLER WIRBELSARKOME DURCH ARSENTHERAPIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT

ZU

HEIDELBERG

VORGELEGT VON

EDMUND MANHEIMER,
MEDICINALPRAKTIKANT.

TÜBINGEN
DRUCK VON H. LAUPP JR
1911.

Aus der chirurgischen Klinik zu Heidelberg.
(Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. F. Voelcker.)

UEBER HEILUNG SCHEINBAR INOPERABLER WIRBELSARKOME DURCH ARSENTHERAPIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT

ZU

HEIDELBERG

VORGELEGT VON

EDMUND MANHEIMER,
MEDICINALPRAKTIKANT.

TÜBINGEN
DRUCK VON H. LAUPP JR
1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. **Nissl.**

Referent:
Prof. Dr. **Wilms.**

Die Dissertation erscheint gleichzeitig in den „Beiträgen zur klin. Chirurgie" Bd. LXXII Seite 741—747.

Sonderabzug aus **Beiträge zur klinischen Chirurgie.** LXXII. Band. 3. Heft.

Das besondere Interesse, das den bösartigen Geschwülsten von ärztlicher Seite entgegengebracht wird, erklärt sich vor allem aus der Thatsache, daß bisher die bösartigen Geschwülste sowohl ihrer Erforschung, wie ihrer Heilung einen außerordentlich hartnäckigen Widerstand entgegengesetzt haben. Erst die neueste Zeit konnte darin etwas Wandel schaffen, dadurch, daß es gelang, wenigstens bestimmte Arten bösartiger Geschwülste therapeutisch zu beeinflussen. Freilich wird man mit der Verwertung der bisher erzielten Resultate noch recht vorsichtig und zurückhaltend sein müssen, weil die Zeit, die seit der Anwendung der im Folgenden zu besprechenden therapeutischen Maßnahmen verflossen ist, noch zu kurz ist, um ihre dauernde Wirksamkeit über allen Zweifel zu stellen.

Im Folgenden soll nur von den Sarkomen die Rede sein, welche an direkter Gefährlichkeit den Carcinomen in nichts nachstehen. Allerdings besteht ein in die Augen fallender Unterschied zwischen beiden Geschwulstarten, was die Gefährlichkeit anlangt, darin, daß die Carcinome, abgesehen von den harmloseren Hautkrebsen, alle

die gleiche ungünstige Prognose geben und nur durch eine radikale frühzeitige Operation geheilt werden können, während die Sarkome ein weit mannigfacheres Bild, besonders auch hinsichtlich der Prognose bieten. Wir kennen Sarkome, welche an Bösartigkeit, d. h. raschem Wachstum, Recidiv- und Metastasenbildung selbst die gefährlichsten Carcinome bei weitem übertreffen, während es auf der anderen Seite nicht ganz seltene Fälle von Sarkomen giebt, welche zwar anfangs äußerst bedrohlich erscheinen, bei Einleitung geeigneter Therapie jedoch zur völligen Heilung gelangen und wohl auch dauernd verschwinden können.

Im Folgenden soll von einem Fall von Sarkom die Rede sein, der in die letztgenannte Gruppe hineingehört und der, wie ich meine, besonderes Interesse deshalb beansprucht, weil bei ihm eine völlige Heilung erzielt wurde und er auch bis jetzt von Recidiven völlig freigeblieben ist. Es handelt sich um einen Fall von Sarkom der Wirbelsäule bei einem 16jährigen jungen Mädchen, den ich auf der chirurgischen Klinik Heidelberg zu beobachten Gelegenheit hatte.

Es handelte sich um eine 16j. Pat. Barbara J., die aus völlig gesunder Familie stammt. Pat. war stets gesund; 4 Wochen, bevor sie der behandelnde Arzt in die Klinik verwies, bemerkte sie eine Anschwellung auf dem Rücken und zwar in der r. Lendengegend; die Geschwulst wuchs zusehends im Lauf der nächsten Tage, ohne daß Pat. dabei spontan Schmerzen empfunden hätte. Der behandelnde Arzt sah sich schließlich veranlaßt, die Pat. in die Klinik zu senden, da die Geschwulst auffallend schnell wuchs, und er eine chirurgische Behandlung für nötig hielt.

Befund (5. IV. 10): Gut genährtes, mittelgroßes, kräftiges, junges Mädchen. Herz und Lungen normal. Etwas rechts von der Lendenwirbelsäule in der Höhe des 2. Proc. spinosus bemerkte man eine ca. faustgroße Geschwulst. Die Haut lag normal darüber; der Tumor war von praller Konsistenz, auf der Unterlage nicht verschieblich. Die Proc. spinosi waren auf Druck nicht schmerzhaft, doch gab Pat. auf starken Druck rechts vom 2. Lendenwirbel Schmerzempfinden an. Die Wirbelsäule zeigte eine geringe skoliotische Abweichung nach links in der Tumorgegend. Röntgenbild: Es bestand deutliche Abgrenzung des Tumors, der Proc. transversus des 2. Lendenwirbels fehlte.

Die Diagnose schwankte zuerst zwischen einem spondylitischen Abceß und einem Sarkom der Wirbelsäule.

Die Punktion ergab keine blutige Flüssigkeit. Irgendwelche erheblichen Erscheinungen von Seiten des Nervensystems waren nicht nachweisbar, doch gab Pat. zuweilen ziehende Schmerzen in den Beinen an.

18. IV. Operation (Herr Prof. Voelcker): In guter Chloroform-Aethernarkose wurde ein Längsschnitt von ca. 6 cm Länge neben dem Tumor angelegt; ohne daß es nötig wurde, die Rückenmuskulatur zu spalten, drängte sich der scharf abgegrenzte Tumor in die Wunde und zeigte sich bei der Lospräparierung als vom 2. Lendenwirbelquerfortsatz ausgehend; teilweise von Tumorgewebe zerstört, waren auch der 1. und 3. Lendenwirbel. Nach Entfernung des gesamten Tumorgewebes wurde die Dura mater spinalis in einer Länge von ca. 8 cm sichtbar, das losgelöste Tumorgewebe sah strumaartig aus. Die Wundhöhle wurde mit Jodoformgaze austamponiert, die Hautwunde teilweise durch Knopfnähte verschlossen und ein Verband darüber angelegt.

Die mikroskopische Untersuchung des Tumorgewebes ergab ein osteoides Spindelzellensarkom mit myxomatösen riesenzelligen Partien.

In der ersten Zeit hatte Pat. hohes Fieber, das nach Abnahme des ersten Verbandes unter reichlicher Eiterentleerung abfiel; bald darauf folgte ein neuer Temperaturanstieg. — Am 3. Mai Revision und Drainage der Wunde, am 5. Mai erneuter Temperaturabfall, am 7. Mai stieg jedoch die Temperatur von neuem wieder an. — Vom 9. Mai an erhielt Pat. alle 2 Tage 0,01 g Atoxyl intravenös eingespritzt. Die Einleitung dieser Therapie bedeutete einen Wendepunkt im Befinden der Pat. Während vorher trotz der befriedigend verlaufenen Operation der Zustand der Pat. keine Tendenz zeigte, sich zu bessern, wurde jetzt der bereits fast hoffnungslos zu nennende Zustand in kurzer Zeit derartig viel besser, daß die Pat. bereits am 25. Juni 1910 völlig geheilt entlassen werden konnte. Sie sah blühend und kräftig aus und hatte nicht die geringsten Beschwerden mehr. Ich hatte Gelegenheit, die Pat. noch 10 Tage in der Klinik zu beobachten; während dieser Zeit gab ihr Befinden zu Ausstellungen keine Veranlassung. In der ersten Zeit war die Temperatur ziemlich hoch (40°), ging dann aber im weiteren Verlauf der Behandlung zurück, um sich während der ganzen Dauer der Atoxylbehandlung zwischen 37 und 38° zu halten.

Am 24. IX., ca. 5 Monate nach der Operation, stellte sich die Pat. wieder vor. Sie war völlig gesund, die Narbe war ausgezeichnet verheilt, objektiv waren keine Störungen nachzuweisen, Pat. fühlte sich auch völlig beschwerdefrei.

Hervorzuheben ist noch, daß die so wirksamen Atoxyleinspritzungen stets intravenös ausgeführt wurden, weil sie sich auf diese Weise viel wirksamer als subkutan oder intramuskulär erwiesen hatten. Irgendwelche Einwirkungen auf den Nerv. opticus oder sonstige objektive Sehstörungen sind bei unserer Pat. nicht beobachtet worden. Auch gab die Pat. an, niemals irgendwelche subjektive Störungen in Bezug auf das Sehen gehabt zu haben.

Im Zusammenhange mit dem eben berichteten Falle stehen zwei ebenfalls recht interessante Fälle von Sarkom der Wirbelsäule, welche Herr Hofrat Dr. Sick vom Krankenhaus Hamburg-Eppendorf mir zur Verfügung zu stellen die große Liebenswürdigkeit hatte. Ich darf ihm auch an dieser Stelle für seine Freundlichkeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen. Sick berichtete mir über 2 Fälle von Sarkom der Wirbelsäule, die gleichfalls durch Operation mit anschließender Injektionstherapie von Arsenikpräparaten teils geheilt, teils außerordentlich gebessert wurden.

Der erste Fall betraf einen Architekten, der im Jahre 1895 in Sick's Behandlung kam. Derselbe litt an einem großen fluktuierenden Tumor zwischen der Crista iliaca und der 12. Rippe auf der l. Seite; daneben bestand bei ihm allgemeine Macies sowie ausgebreitete Neuralgien im Gebiete des Nerv. ischiadicus und der höheren Lumbalwurzeln. Es wurde eine Incision über der am meisten fluktuierenden Stelle am Erector trunci vorgenommen; man gelangte in einen Tumor, welcher in die Muskulatur durchgebrochen war und nach innen, d. h. nach dem Abdomen zu, eine knöcherne Wand hatte; es konnten aus ihm große Tumormassen entfernt werden. Nachdem die Höhle gut ausgewischt war, wurde dieselbe sorgfältig tamponiert und ein Verband darüber angelegt. Das Befinden des Pat. besserte sich jedoch keineswegs nach der Operation, vielmehr traten zunehmender Verfall und schwere Nervenschmerzen auf. Daraufhin wurde der Pat. mit Fowler'scher Lösung behandelt. Trotzdem verschlechterte sich der Zustand derartig, daß seine Angehörigen ihn in seine Heimat überführen ließen, um ihn dort in Ruhe sterben zu lassen. Der dortige behandelnde Arzt sah sich veranlaßt, den Pat. noch weiter mit Arsen — welches Derivat der Arzt anwandte, war nicht zu ermitteln — zu behandeln. Hierauf wurde die außerordentlich bemerkenswerte Thatsache beobachtet, daß der Pat. sich wieder erholte und völlig genas. 1899 sah ihn Sick als völlig gesunden, blühenden Mann wieder, der sich verheiratet hatte und auch seinen Beruf ganz auszufüllen vermochte. Das Röntgenbild ergab einen deutlichen Schatten zwischen der Crista iliaca und der 12. Rippe, und man konnte auch die Knochenschale des Tumors deutlich fühlen. Noch 1909 lebte der Pat. sicher, obwohl er damals schon krank gewesen sein soll. Doch war nichts Genaueres zu erfahren, besonders nicht, ob der Pat. an einem Recidiv des Tumors erkrankt war.

Der zweite Fall, über den mir Herr Oberarzt Sick freundlichst berichtete, betraf einen Studenten, der wegen doppelseitiger Ischias in Kiel behandelt war und im gänzlich abgemagerten Zustand am 21. Juni 1906 in Sick's Behandlung kam. Bei der Untersuchung des Pat. fand sich eine Schwellung über dem letzten Lendenwirbel und

dem Kreuzbein, deren Herkunft und Natur sich aus dem Röntgenbild nicht einwandsfrei feststellen ließ. Die Differentialdiagnose schwankte, ebenso wie bei dem von mir beobachteten Falle, zwischen bösartigem Tumor und spondylitischem Abceß. Erst die Eröffnung des Tumors durch Incision schuf Klarheit; es fand sich ein sehr stark blutendes, weiches Tumorgewebe, das nur zum Teil mit dem scharfen Löffel entfernt werden konnte. Die Wunde wurde sorgfältig austamponiert und verbunden. Nach der Operation war jedoch das Befinden des Pat. derartig elend, daß er weder gehen noch stehen, noch sich selbst im Bette umdrehen konnte. Daraufhin wurden intravenöse Atoxylinjektionen verabfolgt; dieselben wurden wegen der mit der Injektion verbundenen Schmerzen nach vorheriger Einspritzung von Skopolamin-Morphium vorgenommen. Unter dieser Behandlung heilte die Incisionswunde ziemlich rasch zu. Der Tumor wurde kleiner und kleiner, um schließlich gänzlich zu verschwinden; am längsten wurde ein apfelsinengroßer Tumor vom Rectum aus gefühlt, aber auch dieser bildete sich schließlich völlig zurück. Der Pat. erholte sich derartig, daß er wieder gehen konnte und keine Schmerzen mehr hatte sowie an Körpergewicht zunahm. Ja die Besserung war so vollständig, daß der Pat. im Wintersemester 1906/07 wieder sein Studium aufnehmen konnte.

Bis zum Herbst 1908 wurde er dauernd mit intravenösen Atoxylinjektionen (eine Spritze 0,1 pro Woche) behandelt und hatte keine Beschwerden. Dann wurde die Atoxylbehandlung ausgesetzt. Nach einigen Monaten, Anfang 1909, trat ein Mal perforant des l. Fußes auf, das nach Dehnung des Nerv. tibialis posticus heilte. Dann stellten sich von neuem Schmerzen im Ischiadicusgebiet ein. Trotz Atoxylbehandlung bildete sich ein Tumor in der r. Fossa iliaca, der rasch wuchs und Anfang August 1909 zum Tode des Pat. führte. — Bei der Autopsie zeigte es sich, daß der Tumor zwischen Lendenwirbelsäule und Kreuzbein von der Beckenschaufel ausging. Mikroskopisch handelte es sich um ein riesenzellenhaltiges, gemischtzelliges Fibrosarkom.

Denselben mikroskopischen Befund hatte auch der erste von Sick berichtete Fall ergeben.

Aus diesen beiden Fällen, denen er übrigens noch einen 3. Fall von Sarkom, allerdings des Schädeldaches, an die Seite stellt, leitet Sick seine Vorschläge für die specielle Anwendung der Arsentherapie bei Sarkom ab, die er folgendermaßen formuliert: Er will das Atoxyl möglichst lange und auch stets intravenös geben (ca. 1 bis 2 Spritzen à 0,1 g pro Woche). Der Grund für die intravenöse Anwendung des Atoxyls ist der, daß das Atoxyl auf diese Weise am schnellsten in den Kreislauf gelangt und so auch am schnellsten wieder ausgeschieden wird. Von einer subkutanen oder intramus-

kulären Injektion des Atoxyls befürchtet er die Bildung von Depots, die eventuell kumulierend wirken können. Bei der intravenösen Injektion hat Sick niemals Schädigungen irgend welcher Art des Nervus opticus bemerkt, die ja bekanntlich ein wesentlicher Grund waren, um vor einem Gebrauche des Atoxyls Bedenken zu haben.

Die kritische Würdigung der Atoxyltherapie bei primären Sarkomen nach vorausgegangener, wenn auch unvollständiger operativer Entfernung des Tumors, wird demnach dieselbe als ein Mittel anzuerkennen haben, welches nach meiner Ueberzeugung die ernsteste Beachtung verdient. Scheint doch damit die Möglichkeit gegeben, gewisse Arten von Sarkomen specifisch zu behandeln. Sehr vorsichtig wird man freilich noch mit der Annahme einer völligen recidivfreien Heilung sein müssen. Scheint auch der von uns beobachtete und der erste Sick'sche Fall in diesem Sinne verwertbar zu sein, so legt schon der ungünstige Ausgang des zweiten Falles die Verpflichtung auf, in dieser Beziehung sich keineswegs übertriebenen Illusionen hinzugeben. Ich glaube allerdings, daß auch hier sehr viel, wenn nicht alles, darauf ankommt, daß die Behandlung rechtzeitig eingeleitet wird. Besonderes Gewicht scheint mir auch auf die Operation mit nachfolgender specifischer Therapie gelegt werden zu müssen. Die drei von mir erwähnten Fälle sind jedenfalls in diesem Sinne zu verwerten. Zweifelhaft ist jedoch, ob alle Sarkomarten in dieser Weise zu behandeln sind, oder ob sich einige, wie die der Wirbelsäule, besonders dazu eignen. Ich möchte daher an dieser Stelle noch kurz auf einen Fall eingehen, welchen ich ebenfalls der Liebenswürdigkeit von Herrn Hofrat Sick verdanke.

Es handelte sich um eine ältere Frau mit Sarkom des Stirnbeins und zahlreichen nußgroßen Sarkomknoten des Schädeldaches, des Kiefers und der Röhrenknochen; auf intravenöse Injektion von Atoxyl trat hier eine völlige Resorption der Sarkomknoten auf, so daß man im Schädeldach noch die Löcher sehen konnte, in denen die Sarkomknoten gesessen hatten. Zwei Jahre lang war das Befinden der Pat. durchaus zufriedenstellend; dann wurde das Atoxyl vom behandelnden Arzte ausgesetzt; als sich wieder Tumoren der Orbita und der Tibia zeigten, wurden wieder Injektionen von Atoxyl vorgenommen, die jedoch den Tod der Pat. nicht mehr zu hindern vermochten.

Demnach will es fast scheinen, als wenn besonders die Sarkome, welche von Knochen ausgehen (osteoide Sarkome, Osteosar-

kome) der Beeinflussung durch Atoxyl zugänglich wären. Zu bemerken ist noch, daß nicht das Atoxyl allein einen günstigen, therapeutisch verwertbaren Einfluß auf die Sarkome hat, sondern daß dieser Einfluß auch anderen Arsenderivaten zuzukommen scheint, wenn auch offenbar in geringerem Maße (Liquor Fowleri). Damit eröffnet sich die Möglichkeit, daß es gelingen könnte, auf synthetischem Wege, wie es Ehrlich mit seinem Hata 606 bei der Syphilis gelungen ist, ein specifisches Arsenderivat gegen das Sarkom herzustellen. Dann wird es auf diesem Wege über die Therapie auch vielleicht gelingen, in das Dunkel der Aetiologie der Sarkome und damit überhaupt der Tumoren etwas Licht zu bringen.

Da die Sarkome der Wirbelsäule eine recht seltene Erkrankung sind, so kann von einer Litteratur über diese Krankheit kaum gesprochen werden. Im Jahre 1894 berichtete v. Pierskorski in seiner Dissertation (Rostock 1894) über Fälle von Wirbelsarkomen, die jedoch hier kein Interesse beanspruchen können, da bei diesen Fällen noch von keiner specifischen Therapie die Rede ist.

Allem Anschein nach haben die oben zusammengestellten Fälle etwas Gemeinsames; es dürfte deshalb zweckmäßig sein, sie einstweilen aus der großen Masse der Wirbeltumoren als eine zusammengehörige Gruppe herauszugreifen. Gemeinsam ist ihnen besonders der mikroskopische Charakter eines weichen Spindelzellensarkoms mit Riesenzellen und myxomatösen Partien, ferner der anfänglich maligne Verlauf, der Durchbruch in Muskeln und Knochen, sodaß die Tumoren radikal nicht operiert werden können, endlich die hervorragend günstige Beeinflussung der Neubildungen durch eine unvollständige Operation mit nachfolgender intravenöser Arsentherapie, (besonders Atoxyl).

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Voelcker, meinen aufrichtigsten und herzlichsten Dank für die Anregung zu dieser Arbeit auszusprechen.

Quellen-Verzeichnis.

Krankengeschichte der Barbara J. aus der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg.

Brieflicher Bericht des Herrn Hofrat Dr. Sick über Krankheitsfälle aus dem Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

v. Piskorski, Inaugural-Dissertation Rostock 1894.

Lebenslauf.

Ich, Edmund H. Manheimer, geboren zu Berlin den 1. Oktober 1887, Sohn des Rentiers Alfred Manheimer in Berlin, jüdischer Konfession, besuchte das kgl. Wilhelmsgymnasium in Berlin $11^1/_2$ Jahre (von der Klasse 3 der Vorschule ab) und erhielt auf demselben am 1. März 1905 das Zeugnis der Reife. Ich studierte sodann auf den Universitäten Freiburg, Berlin, Freiburg, Medicin und bestand die ärztliche Vorprüfung in Freiburg am 25. Juli 1907; die klinischen Semester studierte ich in München, Berlin, Heidelberg und bestand am 2. Juni 1910 die ärztliche Prüfung vor der Prüfungskommission Heidelberg. Nach bestandener Prüfung war ich $4^1/_2$ Monate an der großh. chirurg. Klinik in Heidelberg als Medicinalpraktikant thätig und bin jetzt seit dem 1. November 1910 an der kgl. med. Poliklinik in München als Medicinalpraktikant angestellt.